

CHIRURGIE

TRATAMENTUL COMPLEX AL CANCERULUI MUCOASEI CAVITĂȚII BUCALE

Gheorghe Țîbîrnă¹ – dr. hab. în med., profesor universitar, academician al AȘM,

Adrian Clipca¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Valentina Darii¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Andrei Doruc¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Constantin Clim¹ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Alexandru Marandiuc³ – dr. în med., conferențiar cercetător,

Ivana Clipca² – dr. în med.,

Corneliu Cojocaru¹ – dr. în med.,

Andrei Țîbîrnă⁴ – dr. în med, asistent universitar,

Rodica Mîndruța-Stratan¹ – dr. în med.,

Sergiu Marina¹ – cercetător științific,

Iulian Țurnau¹ – doctorand,

Liliana Ursu² – medic ordinator,

Diana Cibotari² – medic ordinator,

Grigore Arîcu² – medic ordinator

IMSP Institutul Oncologic, Laboratorul științific “Tumori cap/gât și microchirurgie”¹,

Centrul Consultativ Diagnostic², Grupul științific radioterapie și imagistică³,

USMF “Nicolae Testemițanu”, Catedra “Oncologie, Hematologie și Radioterapie”⁴

adrian_clipca@yahoo.com, 079400258

Rezumat

Morbiditatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova constituie cca 2,5 – 2,8%^{ooo}, anual fiind diagnosticate 85-90 de cazuri primare de îmbolnăvire. Necătând la aceste cifre modeste, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 80-90%, iar mortalitatea atinge indicii de 2,0 – 2,3%^{ooo}. Scopul studiului este majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale. Pentru realizarea lui se preconizează perfecționarea metodei chirurgicale de tratament pentru a fi aplicată ca primă etapă în cadrul tratamentului combinat. La fel se planifică perfecționarea metodei criochirurgicale și a chimioterapiei regionale intraarteriale, care de rând cu radioterapia și chimioterapia sistemică vor constitui elementele de bază a tratamentului complex. O atenție deosebită se va acorda reabilitării chirurgicale (funcțională și estetică), prin utilizarea diverselor tipuri de plastie și protezării bolnavilor cu defecte a rebordului alveolar, palatului dur, planșeului bucal etc.

Cuvinte-cheie: mucoasa cavității bucale, cancer, tratament chirurgical, chimioterapie, radioterapie, reabilitare chirurgicală și protetică

Summary. Complex treatment of cancer of oral cavity mucosa.

The morbidity of cancer of mouth mucosa in the Republic is about 2.5 to 2.8 %^{ooo}, about 85 to 90 cases is annually diagnosed, by primary disease. Although these modest index, the proportion of patients diagnosed in advanced stages is 80-90%. This leads to a high mortality rate, reaching indices from 2.0 to 2.3 %^{ooo}. The main goal is increase survival of patients with cancer of the oral mucosa. To achieve the expected improvement of surgical treatment method to be applied as a first step in the combined treatment. The same method cryosurgical improvement plans and regional arterial chemotherapy, which along with radiotherapy and systemic chemotherapy will be the basic elements of complex therapy. Particular attention will be given surgical rehabilitation (functional and aesthetic), using various types of pedicled flaps and prosthesis of patients with defects of cellular, hard palate, floor of mouth etc.

Key words: oral cavity mucosa, cancer, surgical treatment, chemotherapy, radiotherapy, surgical and prosthesis rehabilitation

Резюме. Комплексное лечение рака слизистой полости рта.

Заболеваемость раком слизистой полости рта в Республике Молдова составляет 2,5-2,8%^{ooo}, что составляет 85-90 первичных больных ежегодно. Несмотря на эти скромные цифры, доля больных выявленных в запущен-

них стадиях составляет 80-90%, а смертность достигает уровня 2,0-2,3%⁰⁰⁰. Целью исследования является повышение выживаемости больных раком слизистой полости рта. Для её реализации предлагается применение хирургического вмешательства на первом этапе комплексного лечения данной категории больных. Планируется усовершенствование крио-хирургического метода и метода регионарной внутриартериальной терапии, которые в сочетании с радиотерапией и системной химиотерапией дополняют комплексное лечение. Особое внимание будет уделено хирургической реабилитации (функциональной и эстетической) с использованием разных типов пластики и протезирования больных с разными дефектами данной области.

Ключевые слова: слизистая полости рта, рак, хирургическое лечение, химиотерапия, радиотерапия, хирургическая реабилитация и протезирование

Morbiditatea prin cancer al mucoasei cavității bucale în Republica Moldova constituie cca 2,5 – 2,8%⁰⁰⁰, anual fiind diagnosticate 85-90 de cazuri primare de îmbolnăvire. Necătând la aceste cifre modeste, ponderea bolnavilor depistați în stadii avansate constituie 80-90%, iar mortalitatea atinge indicii de 2,0 – 2,3%⁰⁰⁰.

Metoda de bază aplicată actualmente în tratamentul cancerului mucoasei cavității bucale este radioterapia. Prezența însă în mare măsură a formelor ulcero-infiltrative, cu procese inflamatorii asociate, reduce din eficiența metodei date. În clinica „Tumori cap și gât” a Institutului Oncologic s-a început utilizarea chimioterapiei regionale intraarteriale, criodistrucției tumorii primare și, după caz, aplicarea tratamentului chirurgical la prima etapă cu rezultate inițial contradictorii, nefiind perfectate procedeele, nefiind restricționate indicațiile și contraindicațiile către aceste tipuri de tratament.

Pe plan internațional sunt mai multe direcții: Clinicile continentului american și țărilor orientului îndepărtat pledează pentru un tratament chirurgical la prima etapă completat cu telegamaterapie. La fel aceste clinici aplică sporadic și chimioterapia regională intraarterială. Specialiștii europeni administrează la prima etapă tratament radioterapic, completat cu chimioterapie sistemică, fiind mai rezervați în efectuarea intervențiilor chirurgicale de volum și invalidizante. Totodată școlile europene dispun de o practică vastă în tratamentul de recuperare a bolnavilor, accentul fiind făcut și pe asigurarea calității vieții pacienților.

Necesitatea cercetării este marcată de rezultatele modeste a tratamentului aplicat la momentul actual, rata înaltă a mortalității bolnavilor de cancer al mucoasei cavității bucale. Performanța cercetării este estimată de aplicarea unei tactici noi active, diferită de cea de limitare doar la tratamentul terapeutic, ce va constitui dintr-o acțiune multimodală cu accentul pe eliminarea tumorii primare prin procedeu chirurgical, criodistructiv sau prin chimioterapie regională intraarterială, indiscutabil fiind completate în programul

complex cu radioterapia sau/și chimioterapia sistemică.

Scopul studiului propus este majorarea supraviețuirii bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale, care la moment constituie 35-39% (la 5 ani). Obiectivele trasate sunt următoarele:

- Perfectarea metodelor moderne de evidență statistică cu examinarea obligatorie a bolnavilor primari cu cancer al mucoasei cavității bucale de către specialistul oncolog cap și gât pentru confirmare morfologică și stadializare corectă.

- Aprecierea indicațiilor pentru aplicare la prima etapă a tratamentului chirurgical cu completarea ulterioară cu chimioterapie adjuvantă sau radioterapie. Elaborarea tipurilor noi de intervenții chirurgicale în concordanță cu localizarea procesului și gradul de afectare, prezența metastazelor regionale.

- Stabilirea indicațiilor și contraindicațiilor către chimioterapia regională intraarterială în cancerul mucoasei cavității bucale. Elaborarea schemelor noi, eficiente de tratament chimioterapic regional.

- Perfecționarea metodei de criodistrucție pentru utilizarea ei în tratamentul complex al cancerului mucoasei cavității bucale, specificarea indicațiilor și contraindicațiilor.

- Recuperarea chirurgicală funcțională și estetică a bolnavilor cu elaborarea de noi tipuri de intervenții prin utilizarea de lambouri pediculate, pe pedicul vascular și microchirurgicale. Reabilitarea protetică, drept scop fiind restabilirea funcțiilor de glutiție, respirație, masticatie și vorbire.

Cavitatea bucală anatomo-topografic este alcătuită din următoarele regiuni: limba, obrazul, planșeul bucal, creasta alveolară a maxilarului superior, creasta alveolară a maxilarului inferior, platinul moale și dur. Până la 40% din cancerele organelor cavității bucale revin cancerului lingval.

Conform unei statistici prealabile efectuate de Cancer Registrul Național, s-a constatat următoarea repartizare a localizării primare a tumorilor mucoasei cavității bucale: mucoasa obrazului – 36%, mucoasa planșeului bucal – 27%, mucoasa rebordului alveolar

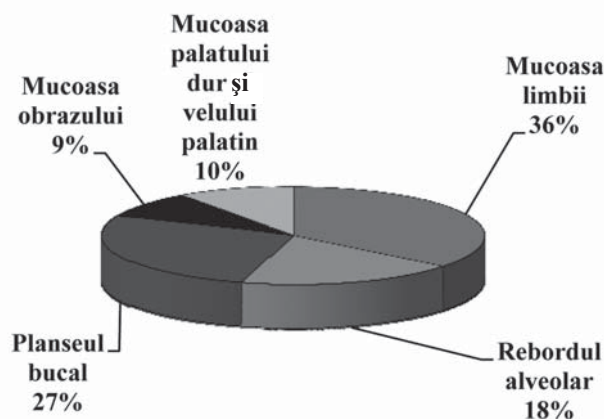


Diagrama 1. Repartizarea topografică a localizării primare a cancerului mucoasei cavității bucale

– 18%, mucoasa palatului dur și velului palatin – 10% și mucoasa obrazului – 9% (Diagrama nr.1).

Cea mai afectată grupă de vârstă este de 50-54 de ani, fiind urmată în cote egale de grupele de vârstă între 45-49 și 55-59 de ani. Cota parte a bărbaților constituie cca 79%, a femeilor – 21%. Depistarea pe stadii are carențe mari, astfel în stadiul I sunt depistați cca 6% din pacienți, în stadiul II – 10%, în stadiul III – 47% și în stadiul IV – 37% din totalul de bolnavi primari. Pentru recuperarea acestui neajuns semnificativ este necesar de a spori vigilența oncologică în activitatea medicului stomatolog și medicului de familie, dar și de a efectua lucru educativ în direcția ameliorării culturii sanitare a populației.

Reieșind din realitatea statistică a Republicii Moldova, suntem nevoiți să precăutăm posibilități de a spori eficiența tratamentului în stadiile III și IV, deseori complicate cu metastaze regionale, dar și de a elabora programe radicale de tratament în stadiile incipiente. Scopul de bază al tratamentului tumorii primare este extirparea radicală a tumorii, cu sau fără aplicarea plastiei primare a defectului. La imposibilitatea eliminării radicale (din motive de grad avansat de extindere sau implicare a structurilor tisulare vital importante) se va recurge la intervenții și metode de tratament pentru a înlătura maximal posibil sau a devitaliza tumoarea primară (criodistrucția tumorii, chimioterapie regională intraarterială, electrozecția paliativă a tumorii). Tratamentul contemporan al cancerului mucoasei cavității bucale este combinat și complex, ce prevede asocierea tratamentului chirurgical al tumorii primare cu radioterapia în una sau două etape și/sau chimioterapia sistemică. Este obligator, ca tactica tratamentului combinat să fie apreciată în consiliu comun a specialiștilor oncologi cap și gât cu radioterapeuții și chimioterapeuții.

Analiza publicațiilor în literatură, dar și experiența clinicilor occidentale sugerează mari posibilități

în abordarea complexă a tratamentului cancerului mucoasei cavității bucale, în care un element important este metoda chirurgicală. Necesită de menționat faptul, că pacienții noștri se adresează nu doar cu un stadiu avansat local, dar deseori și cu manifestări secundare – metastaze regionale.

Astfel, tratamentul chirurgical al tumorilor mucoasei cavității bucale avansate îl putem diviza în două direcții: tratamentul tumorii primare și tratamentul manifestărilor secundare în ganglionii limfatici regionali.

Eradicarea tumorii primare se va efectua prin una sau mai multe metode enumerate ulterior:

1. Intervenția chirurgicală.
2. Telegamaterapia asupra tumorii primare.
3. Criodistrucția tumorii primare.
4. Chimioterapie regională intraarterială.
5. Tratament combinat și complex.

Tratamentul metastazelor în nodulii limfatici regionali necesită efectuarea uneia din intervențiile chirurgicale: intervenție de evidare ganglionară cervicală sau Operație de tip Crail, completate ulterior cu telegamaterapia sau chimioterapia sistemică.

Tratamentul chirurgical este strict individualizat deoarece volumul său va depinde de localizarea și dimensiunile tumorii primare, forma de creștere, rezultatul histopatologic preoperator, necesitatea și posibilitățile recuperării primare unimomentane a defectului posttumoral. Toate intervențiile se efectuează cu bisturiul electric, în limita țesutului sănătos, cu respectarea unei marje de protecție de la 0,5 la 2,0 cm. Cele mai sumple intervenții în plan tehnic sunt rezecțiile părții mobile a limbii, recuperarea unimomentană efectuându-se prin prastie cu țesuturi locale. Momentul important în aceste intervenții este păstrarea strictă a marjei de protecție pentru prevenirea recidivelor locale.

Urmează intervențiile de eradicare a tumorilor ce

afectează mucoasa planşei bucale cu trecere pe limbă, uneori şi pe mucoasa rebordului alveolar al mandibulei, cu sau fără afectarea ţesutului osos. Aceste intervenţii necesită minuţios pregătite, aprecierea corectă a limitelor de afectare, aprecierea prezenţei sau lipsei infiltrării osoase. Examenul clinic şi biopsia formaţiunii vor fi completate cu investigaţii radiologice ale mandibulei, uneori CT sau RMN. Pentru asigurarea radicalităţii tratamentului chirurgical, electroexcizia tumorii primare se va completa cu rezecţia segmentară orizontală sau segmentară totală a osului mandibulei cu recuperarea la necesitate cu proteză metalică. Recuperarea ţesuturilor moi se va efectua cu aplicarea lambourilor învecinate (lingval, nazo-labial, bucal etc.). În multe cazuri aceste operaţii sunt completate cu intervenţii de evidare ganglionară regională asupra colectorilor limfatici submandibulari şi cervicali superiori.

Tumorile localizate la baza limbii, cu implicarea planşei bucale, tonzilei palatine, necesită un abord special (în funcţie de localizare, particularităţi anatomice etc.), intervenţia chirurgicală fiind efectuată sau prin faringotomie laterală, sau transbucal, cu efectuarea mandibulotomiei mediane. La afectarea ţesutului osos problema abordului dispare, fiind oricum necesară efectuarea exciziei mandibulei în volum de rezecţie segmentară, sau hemimandibulectomie cu sau fără exarticulare. Recuperarea segmentului osos rămâne a fi o problemă dificilă şi discutabilă. La moment, în clinica noastră se aplică proteze metalice din titan, ce se modelează după formă şi dimensiuni, pentru a suplini fragmentul înlăturat. Ca avantaje sunt accesibilitatea, funcţionalitatea, lipsa complicaţiilor severe. Drept neajuns este imposibilitatea aplicării implantelor dentare şi recuperării depline a acestor pacienţi, cu restabilirea funcţiei de masticăţie. Pentru recuperarea componentului tisular moale se utilizează lambouri combinate musculo-cutanate locoregionale sau pe pedicul nutritiv. Vom menţiona lamboul nazo-labial, cervical, temporal, suprascapular, delto-pectoral, pectoralis major, toraco-dorsal. Fiecare din ele are indicaţiile sale specifice ce sunt în corespundere cu localizarea, dimensiunile, forma defectului, dar şi particularităţile constituţionale şi de vârstă a pacientului.

În plan funcţional şi fiziologic, cea mai optimă metodă de recuperare a defectului mandibulei, cu posibilitatea ulterioară de aplicare a implantelor dentare, este utilizarea grefei microchirurgicale combinate (osteo-musculo-cutanată) de fibulă, intervenţie, ce pe lângă dotarea tehnică corespunzătoare, necesită şi pregătire specială a personalului medical. Laboratorul ştiinţific „Tumori cap/gât şi microchirurgie” are

drept obiectiv însuşirea şi aplicarea acestor tipuri de intervenţii.

Tratamentul radioterapeutic oricum are o importanţă semnificativă în tratamentul cancerului mucoasei cavităţii bucale, fiind indispensabil aplicat în schemele de tratament complex şi combinat utilizate. La momentul actual, tratamentul radiant se efectuează în secţiile de radioterapie a Institutului Oncologic la aparatele „Terabalt”, având ca sursă de iradiere Co^{60} (izotop de Cobalt), cu doze fracţionate a câte 2 Gy în doză totală de 40 Gy la cură. În cazurile de efect pozitiv (cu regresie locală a tumorii mai mare de 70%), se aplica cura suplimentară de 20-30 Gy, până la doza sumară de 60-70 Gy. Blocul radioterapeutic mai dispune de un accelerat linar „CLINAC” cu energia de iradiere 6 MEV, capacităţile de tratament ale căruia promet a fi mai efective. În cazurile de refuz a bolnavului de la intervenţie chirurgicală, radioterapia rămâne drept metodă de bază în tratamentul tumorilor mucoasei cavităţii bucale. S-au efectuat cure de tratament combinat local: aplicarea chimioterapiei intraarteriale cu radioterapie la distanţă. Iniţial au fost apreciate criteriile de administrare a tratamentului chimioterapeutic intraarterial (în cazurile de tumori ulcero-infiltrative, cu afectarea nemijlocit a mucoasei limbii, dar şi cu implicarea planşei bucale), în care intervenţia chirurgicală radicală este dificil de a fi aplicată la prima etapă. Ca o oportunitate a aplicării chimioterapiei regionale intraarteriale a servit şi refuzul categoric al bolnavului de la intervenţia chirurgicală la prima etapă.

Contraindicaţiile către tratamentul chimioterapeutic intraarterial au fost apreciate după criteriile unanim acceptate în chimioterapie (scara ECOG, scara Carnovschii), în funcţie de statutul somatic, vârsta bolnavului etc. La fel contraindicaţie către tratamentul chimioterapeutic regional a fost instituit gradul avansat al maladiei, cu metastaze la distanţă. În asemenea cazuri se va recurge la tratamentul chimioterapeutic sistemic. Schema de tratament aplicată pentru chimioterapia regională intraarterială a cancerului mucoasei limbii are ca bază antibioticul antitumoral Bleomycina în doză de până la 15 UI/zi administrate intraarterial cu ajutorul infuzomatului (în perfuzie continuă), pe parcursul a 1,5 – 2,0 ore. La fel sunt scheme cu asocierea Metotrexatului în doză de 20 mg administrat în prima zi de tratament, sau a Cisplatinei 10-15 mg în perfuzie intraarterială. A fost studiată literatura de specialitate în privinţa aplicării tratamentului chimioterapeutic regional, nefiind până în prezent definite programe standart de tratament, speciailştii fiind în căutarea schemelor optimale. Astfel, pe parcursul activităţii asupra proiectului, vor continua cercetări cu scopul perfectării şi

altor scheme de tratament chimioterapic regional (pe parcursul acumulării materialului clinic și în strictă coordonare cu specialiștii chimioterapeuți).

Am continuat perfectarea tratamentului postoperator complex prin aplicarea radioterapiei la distanță și a polichimioterapiei sistemice. Schemele de tratament aplicate au ca bază Preparatele de Platină, administrate în doză de 100 mg/m² i/v în combinații diferite cu Metotrexat, Bleomycină, 5-Fluoruracil, Gemcitabină etc. Atât tratamentul chimioterapic cât și cel complex – chimio-radioterapic s-a efectuat în secțiile de profil, sub supravegherea specialiștilor chimioterapeuți și radiologi.

Cercetarea dată se află la moment în stadiu de derulare și acumulare a materialului clinic. Rezultatele prealabile sunt încurajatoare, în special, pentru pacienții primari, cu aplicarea programului complex și combinat de tratament chirurgical și radioterapic, completat la necesitate cu tratament medicamentos sistemic. Acumularea unui număr suficient de cazuri clinice ne va permite să efectuăm o recapitulare și sistematizare a tratamentului cancerului mucoasei cavității bucale, cu recomandări corespunzătoare și implementări în practică.

Concluzii:

1. Tratamentul bolnavilor cu cancer al mucoasei cavității bucale necesită o tactică "activă", adaptată fiecărui caz clinic în concordanță cu stadiul maladii, localizare, varianta de creștere, vârsta pacientului, etc.

2. Varietatea mare de localizare, dimensiuni, formă, cât și particularități anatomice, impune elaborarea de noi aborduri și tipuri de intervenții chirurgicale cu scopul înlăturării cât mai complete a formațiunii tumorale.

3. La planificarea tratamentului chirurgical necesită a fi luată în calcul prealabil posibilitatea recuperării bolnavului atât funcțional, cât și estetic, cu asigurarea unui nivel decent al calității vieții.

4. Aplicarea lambourilor din vecinătate, a celor tubulare și pediculate, oferă o multitudine de posibilități de recuperare, necesară fiind doar alegerea lor corectă.

5. Ca scop de perspectivă este implementarea lambourilor microchirurgicale, prin anastomoză vasculară, atât pentru recuperarea țesuturilor moi, cât și a scheletului osos, prin utilizarea lamboului combinat osteo-musculo-cutanat de fibulă.

Bibliografie

1. Antoniadis K., Lasaridis N., Vahtsevanos K., Hadjipetrou L., Antoniadis V., Karakasis D. *Superiorly based and island masseter muscle flaps for repairing oropharyngeal defects*. J Craniomaxillofac Surg. 2005 Oct; 33(5):334-9.
2. Coppen C., de Wilde P.C., Pop L.A., van den Hoogen F.J., Merckx M.A. *Treatment results of patients with a squamous cell carcinoma of the buccal mucosa*. Oral Oncol. 2006 Sep;42(8):795-9. Epub 2006 Mar 10.
3. Hölte W.J., Burkhardt A., Gebbers J.O., Maerker R. *Intraarterial bleomycin therapy on squamous cell carcinomas of the oral cavity*. Clinico-pathological investigations Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol. 1976 Dec 20;88(1):69-90.
4. Inagi K., Takahashi H., Okamoto M., Nakayama M., Makoshi T., Nagai H. *Treatment effects in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. Acta Otolaryngol Suppl. 2002; (547):25-9.
5. Kuhnt T., Becker A., Pigorsch S., Pelz T., Bloching M., Passmann M., Lotterer E., Hänsen G., Dunst J. *Aggressive simultaneous radiochemotherapy with cisplatin and paclitaxel in combination with accelerated hyperfractionated radiotherapy in locally advanced head and neck tumors. Results of a phase I-II trial*. Strahlenther Onkol. 2003 Oct; 179(10):673-81.
6. Kujan O., Glenny A.M., Duxbury A.J., Thakker N., Sloan P. *Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer (Cochrane Review*. From The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Chichester. UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. Pandey M., Bindu R., Soumithran C.S. *Results of primary versus salvage surgery in carcinoma of the buccal mucosa*. Eur J Surg Oncol. 2009 Apr; 35(4):362-7. Epub 2008, Apr 1.
8. Shanta V., Krishnamurthi S. *Combined therapy of oral cancer bleomycin and radiation: a clinical trial*. Clin Radiol. 1977 Jul;28(4):427-9.
9. Shaw R.J., McGlashan G., Woolgar J.A., Lowe D., Brown J.S., Vaughan E.D., Rogers S.N. *Prognostic importance of site in squamous cell carcinoma of the buccal mucosa*. Br J Oral Maxillofac Surg. 2009 Jul; 47(5):356-9. Epub 2008 Dec 3.
10. Zou H., Zhang W.F., Han Q.B., Zhao Y.F. *Salvage reconstruction of extensive recurrent oral cancer defects with the pectoralis major myocutaneous flap*. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Oct;65(10):1935-9.
11. Годорожа П.Д., Кожевников С.Ю. *Организация системы выявления, лечения и диспансерного наблюдения, больных с предопухолевыми заболеваниями слизистой полости рта и красной каймы губ*. НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова. 1982.